



TITLE:

# ゲノムワイドな古いハプロタイプ ブロックによる疾患関連形質の多 様性解析( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

小貫, 律子

---

CITATION:

小貫, 律子. ゲノムワイドな古いハプロタイプブロックによる疾患関連形質の多様性解析. 京都大学, 2018, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13191>

RIGHT:

( 続紙 1 )

京都大学	博 士 ( 理 学 )	氏名	小貫 律子
論文題目	ゲノムワイドな古いハプロタイプブロックによる疾患関連形質の多様性解析		
(論文内容の要旨)			
<p>疾患関連形質の集団間の多様性に関する遺伝情報は、公衆衛生、個別化予防に重要であり、疾患関連形質の集団間の多様性に関連する座位をゲノムワイドに探索することは重要な研究課題となっている。これまでの多くの研究では、近年の正の選択を検出することが多く、約 1 万年前以降の進化過程と疾患関連形質の集団間の多様性に関連させている。一方、最近の研究により、古く(10 万年以上前)から起こってきた病原体への適応がその後の集団の移動にともない集団間で異なる自然選択を受け、その違いが現在の自己免疫疾患や代謝疾患などの集団間の多様性に影響を与えている事例が示されつつある。しかし、古い自然選択を系統的に検出する研究は少なく、実際にこうした長期的な進化プロセスを経て集団間の違いを生じたゲノム領域があるのかどうかはあきらかでない。また、こうした長期の進化プロセスを経たゲノム領域を検出することにより、これまで見出しにくかった多様性情報を獲得できる可能性もある。本研究では、古い正の選択を受け、かつその後に多様化が起ったゲノム領域を検出する手法を独自に開発した。まず新たに HIT HMM-based distance (HHD)法というディプロタイプ間距離の推定法を開発した。さらに、HHD 法を利用することにより、上述のプロセスを経たゲノム領域を検出するための手法を構築した。本手法ではゲノムワイドな一塩基多型データのうち、連鎖不平衡にあるものの中から古い正の選択が起こったゲノム領域を検出する。そして、古い正の選択の候補領域について集団間で異なる近年の自然選択を受けてきた領域かどうかを評価し、近年の自然選択の候補領域の検出感度の向上を試みた。HapMap の遺伝子型データに本手法を適用したところ、古い正の選択かつ近年の自然選択による多様化の候補領域に含まれていた遺伝子の 75%は既存の近年の正の選択の研究では検出されていなかったもので、検出された多くの遺伝子は免疫関連の遺伝子であった。また、疾患関連形質の多様性との関連について検討したところ、実際に観測された多様性との整合性がみられる例が見つかった。例えば、セリアック病はアフリカの集団で発症率が高く、NOD2 認識パスウェイの活性化に関与する感受性遺伝子には細菌感染からの防御のための正の選択が近年アフリカで起こったことがすでに知られているが、本研究では、古い時期にもアフリカで正の選択が起こり、発症率の違いに関与していることが示唆された。また、C 型肝炎は集団間の発症率の違いが知られているが、本研究では C 型肝炎ウィルスの除去率に関与する T 細胞受容体シグナル伝達経路の遺伝子がアフリカで古い正の選択を受け、発症率の違いに関与している可能性が示唆された。このほか、アレルギー感作に関連する JAK-STAT シグナル伝達経路の受容体付近で機能する遺伝子がアフリカにおいて古い正の選択を受けたことにより、アレルギー感作の集団間の違いが生じている可能性が示唆された。今後、疾患関連形質の集団間の違いをもたらす座位、機構を明らかにしていくために、これらの集団間の違いが生じた背景について本研究の仮定では考慮しなかった要因についても検討し、本研究の結果を検証していく必要がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、ヒトゲノムの多型の一つである一塩基多型に着目し、疾患関連形質の集団間の多様性に関連する座位を探索する新規手法を開発し、探索結果の詳細な解析を行った。特に、古い（ヒトがアフリカ大陸から移動する前の）自然選択を受けた座位の検出に着目することにより、これまでに知られていなかった疾患関連形質の集団間の多様性に関連する座位を多く見出しており、独自性の高い研究といえる。

疾患関連形質の集団間の多様化が起こる原因は、環境要因と遺伝的要因が考えられるが、申請者は遺伝的要因に着目し、疾患関連形質の多様化に關与する可能性の高い遺伝的要因の探索を行った。最近では自然選択のなかでも古くに起こったものと近年に起こったものとが知られるようになり、古い自然選択を受けかつ集団で異なる近年の自然選択を受けるという長期的な進化プロセスが、自己免疫疾患などの免疫を介したありふれた疾患や代謝疾患の集団間の形質の違いの一因となっていると考えられるようになってきている。そこで申請者は、今まであまり研究されていなかった古い正の選択に注目し、古い正の選択を受けかつその後の多様化が起こったゲノム領域をゲノムワイドな一塩基多型から検出する手法を独自に開発することにより、実際にそのような進化プロセスを経て生じた疾患関連形質の多様性があるのかどうかについて検討した。

申請者は、相が不明なディプロタイプ間の距離を高い精度で推定する新規手法を提案し、この距離推定法を利用することにより、古い正の選択が起こりその後に多様化が起こった領域を検出する手法を構築した。その後、HapMapの遺伝子型データに本手法を適用し、抽出された候補領域（「古い正の選択を受けかつ近年の自然選択により多様化された候補領域」）に含まれる遺伝子の75%が既存の近年の正の選択を検出する研究で報告されていないことを明らかにした。これは、本研究で古い正の選択を考慮したために得られた結果であると考えられる。

申請者は本研究によって抽出された古いハプロタイプブロックに含まれる遺伝子や一塩基多型に対して機能アノテーションを行った。その結果、得られた遺伝子は、免疫システム、感染症、集団間の多様性が知られているありふれた疾患関連パスウェイにマップされた遺伝子の頻度が高かったことを示した。そして、いくつかの疾患に関しては、免疫システム・感染症にマップされた遺伝子が、発症率の多様性に関連する可能性について考察を行った。

疾患関連形質の集団間の多様性についての遺伝情報は、公衆衛生、個別化予防にとって重要である。申請者の研究は、今後、ありふれた疾患の発症率の違いに関連する共通の機能モジュールの探索や、一塩基多型がタンパク質の立体構造・タンパク質間相互作用への影響を介して、いかなるメカニズムで発症頻度の違いに寄与するのかを解明するための研究の一助となると期待される。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年3月20日に論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。